

胸線非依存性の特徴ある T細胞は主に肝臓に存在する

著者	関 修司
号	2334
発行年	1991
URL	http://hdl.handle.net/10097/20593

氏 名（本籍）	関 ^{せき} 修 ^{しゅう} 司 ^じ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 2 3 3 4 号
学位授与年月日	平 成 3 年 2 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭 和 56 年 3 月 15 日 防衛医科大学校医学教育部医学科卒業

学 位 論 文 題 目	Extrathymic $\alpha\beta$ T cells with unique properties preferentially reside in the liver (胸線非依存性の特徴ある $\alpha\beta$ T 細胞は主に肝臓に存在する)
-------------	---

	(主 査)
論 文 審 査 委 員	教授 名 倉 宏 教授 橘 武 彦 教授 伊 藤 恒 敏

論文内容要旨

これまでT細胞は例外なく胸腺で分化, 成熟して末梢に配給されるという免疫学的概念が一般的に受け入れられている。しかし, 胸腺を欠如したヌードマウスにおいても, $\gamma\delta$ T細胞や $\alpha\beta$ T細胞の存在が知られるにいたり, T細胞の胸腺外分化の経路が存在することが示唆されるようになってきた。筆者らは, これまで, 特に担癌状態のヒト及びマウスの肝類洞に活性化された $\gamma\delta$ T細胞が多く存在すること, 自己免疫モデルMRL *lpr/lpr*マウスの末梢リンパ節腫大を構成するCD3⁺4⁻8⁻のDouble negative (DN) $\alpha\beta$ T細胞が肝類洞において分化, 増殖することを報告し, T細胞の胸腺外分化の場が肝類洞である可能性を指摘してきた。本研究では, さらにマウス肝臓の $\alpha\beta$ T細胞に焦点をしぼり, 興味ある知見を得たので報告する。

10~15週齢の正常マウス (C3H/He, BALB/c), 10~20週齢のヌードマウス (BALB nu/nu), 胸腺摘出をしたBALB/cマウスより, 肝, 脾, リンパ節, 胸腺を取り出し, ステンレスメッシュにてつぶし, 肝, 脾はさらに比重遠心法により単核球を分離し, 各種単クローン抗体で染色し, FACScanにて解析した。胸腺摘出は4週齢で, 胸骨上窩から吸引法により行った。

正常マウスの肝臓の $\alpha\beta$ T細胞は, 胸腺の $\alpha\beta$ T細胞と同様, そのT cell receptor (TcR) のintensityがdullなものとbrightなものの二集団が存在し二相性を示した。リンパ節, 脾臓, 末梢血, 及び小腸上皮内リンパ球の $\alpha\beta$ T細胞はすべてbrightのみの一相性を示した。さらに, 肝臓のTcR dullの集団のintensityは胸腺のそれよりややbrightで, 筆者らはこの肝臓の $\alpha\beta$ T細胞のintensityをintermediateと名づけた。肝臓のTcR brightの集団のintensityは, 他臓器のものとともに, 胸腺のTcR bright集団と同じである。胸腺のdull集団は, CD4⁺8⁺の表面抗原を有し (Double Positive, DP), negative及びpositive selectionを受け, brightなTcR intensityを有するCD4⁺及びCD8⁺のSingle Positive (SP) T細胞に分化し, 末梢に配給されることが知られている。しかし, 肝臓のintermediate集団にはDPT細胞は存在せず, 75%がSP, 25%がDNT細胞であった。さらに, 肝や胸腺を含め, $\alpha\beta$ TcR bright集団に占めるV β 8⁺T細胞の比率は約30%で一定しているのに対し, 肝のintermediate集団では, 70%以上がV β 8⁺T細胞であった。胸腺摘除を行うと, 経時的に肝臓以外の臓器の $\alpha\beta$ T細胞数は減少して行くのに対し, 肝 $\alpha\beta$ T細胞ではbright集団は減少していくが, intermediate集団が逆に増加し, 全 $\alpha\beta$ T細胞数は減少しない。そして胸腺摘出後約60日でintermediate集団のみの一相性となり, その約60%がV β 8⁺T細胞であった。又, ニューマウスは, 10週齢以後, 序々に肝において $\alpha\beta$ T細胞が増加し, 20週齢においては20%前後の $\alpha\beta$ T細胞が出現する。この $\alpha\beta$ T細胞のTcRはintermediateのみであり, やはりV β 8⁺T細胞優位であった。他臓器の $\alpha\beta$ T細胞もintermediateのみであったが, 全リンパ球に

占める $\alpha\beta$ T細胞の比率は、どの週齢においても肝が最も高かった。以上の結果から、肝には胸腺非依存性に分化したと考えられる $\alpha\beta$ T細胞が多く存在することが明らかになった。又、肝類洞が胸腺外の $\alpha\beta$ T細胞分化の主たる場であることも示唆される。筆者らは、すでにMRLマウスの末梢のリンパ節腫大を構成するDN $\alpha\beta$ T細胞は、肝臓から配給されることを示し、さらに、骨髄から直接、前駆細胞が肝にホーミングし、胸腺非依存性にDN $\alpha\beta$ T細胞が分化している可能性が大きいことを報告した。このDN $\alpha\beta$ T細胞はV β 8⁺T細胞が優位で、しかもそのTcR intensityは、胸腺以外すべてintermediateである。このことから、DN $\alpha\beta$ T細胞が肝由来であることが支持された。すなわち、正常マウスの肝の $\alpha\beta$ T細胞のintermediate集団のうちのDNT細胞の異常増殖がMRLマウスのリンパ節腫脹の本態と考えられる。V β 8⁺T細胞は、MRLマウス以外でも、マウスの実験的アレルギー性脳炎や、糖尿病モデルのNODマウスで、発症における関与が指摘されている。一部のV β 8⁺T細胞が、胸腺教育を免れて分化すると仮定すれば、自己免疫疾患とV β 8⁺T細胞の関与が説明可能になる。事実、V β 8⁺T細胞のクローンが自己反応性を有するとの報告がある。本来こうした $\alpha\beta$ T細胞は異型細胞の排除にあたっていると考えられるが、何らかの機序による異常増殖がある種の自己免疫疾患を引き起こすのではないか。最後に、肝のTcR intermediateの集団には、DPT細胞が存在しない。このことは、肝臓にはnegative selectionが存在せず、V β 8⁺T細胞がpositive selectionを受けている可能性が考えられるが、そのメカニズムについては今後検討すべき点である。

審 査 結 果 の 要 旨

従来T細胞は胸腺で分化・成熟して末梢に配給されるという考え方が支配的であった。しかし、胸腺を欠如したヌードマウスにおいても、 $\gamma\delta$ T細胞や $\alpha\beta$ T細胞の存在が知られるにいたり、T細胞の胸腺外分化の経路が存在することが示唆されるようになってきた。関らはこれまで、①担癌状態のヒト及びマウスの肝類洞に活性化された $\gamma\delta$ T細胞が多く存在すること、②自己免疫モデルMRL lpr/lprマウスの末梢リンパ節腫大を構成するCD3⁺4⁻8⁻のdouble negative (DN) $\alpha\beta$ T細胞が肝類洞において分化・増殖することを報告し、T細胞の胸腺外分化の場が肝類洞である可能性を指摘してきた。本研究では、さらにマウス肝臓の $\alpha\beta$ T細胞に焦点を絞り、検索した。

その結果、関らは以下の諸点を明らかとした。①正常マウスの肝臓の $\alpha\beta$ T細胞には、胸腺の $\alpha\beta$ T細胞と同様、そのT cell receptor (TCR) のintensityがdullなものとbrightなものの2集団が存在し二相性を示したが、リンパ節、脾臓、末梢血、及び小腸上皮間リンパ球の $\alpha\beta$ T細胞はすべてbrightのみの一相性を示した。②肝臓のTCR dullの集団のintensityは胸腺のそれよりややbrightで、この肝臓の $\alpha\beta$ T細胞のintensityをintermediateと名づけた。肝臓のTCR brightの集団のintensityは、他臓器のものとともに、胸腺のTCR bright集団と同じであった。しかし③肝臓のintermediate集団にはdouble positive (DP) 細胞は存在せず、75%がsingle positive (SP)、25%がDNT細胞であった。④肝臓や胸腺を含め、 $\alpha\beta$ TCR bright集団の占めるV β 8⁺T細胞の比率は約30%で一定しているのに対し、肝臓のintermediate集団では70%以上がV β 8⁺T細胞であった。⑤胸腺摘除を行うと、経時的に肝臓以外の臓器の $\alpha\beta$ T細胞数が減少して行くのに対し、肝臓では $\alpha\beta$ T細胞のbright集団は減少していくが、intermediate集団が逆に増加し、全 $\alpha\beta$ T細胞数は減少しなかった。胸腺摘出後約60日でintermediate集団のみの一相性となり、その60%がV β 8⁺T細胞であった。⑥ヌードマウスは、20週齢において20%前後の $\alpha\beta$ T細胞が出現し、このTCRはintermediateのみであり、やはりV β 8⁺T細胞優位であった。

以上の観察結果から、関らは肝臓には胸腺非依存性に分化したと考えられる $\alpha\beta$ 細胞が多数存在することを明確にした。また肝臓類洞が胸腺以外の $\alpha\beta$ T細胞分化の主たる場であることを示唆し、免疫理論に新しい概念を提唱した。このことから、一部のV β 8⁺T細胞が胸腺での教育を免れて分化すると仮定すれば、自己免疫疾患とV β 8⁺T細胞との関連が説明可能となり、自己免疫疾患の発生機序にも貴重な示唆を与えた。よって学位論文にふさわしいと判定された。